

9959 - 2025

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Окревус, раствор для подкожного введения 920 мг

**2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

Каждый флакон содержит 920 мг окрелизумаба в 23 мл (40 мг/мл).

Окрелизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, производимое клетками яичника китайского хомячка при помощи технологии рекомбинантной ДНК

Полный список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для инъекций.

Прозрачный или слегка опалесцирующий, бесцветный или бледно-коричневого цвета раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1 Показания к применению**

Препарат Окревус показан для лечения взрослых пациентов с рецидивирующими формами рассеянного склероза (РС) с активным течением заболевания, определяемым клиническими или визуальными признаками.

Препарат Окревус показан к применению у взрослых пациентов с ранним первично-прогрессирующим рассеянным склерозом (ППРС) с учетом продолжительности заболевания и уровня инвалидизации, а также с визуализирующими признаками воспалительной активности (см. раздел 5.1).

4.2 Режим дозирования и способ применения

Лечение должно назначаться и проводиться врачами-специалистами, имеющими опыт в диагностике и лечении неврологических заболеваний. Первое введение должно проводиться под клиническим наблюдением с соответствующей медицинской поддержкой для контроля тяжелых реакций, таких как серьезные инъекционные реакции, реакции гиперчувствительности и/или анафилактические реакции (см. раздел 4.4).

Премедикация для профилактики инъекционных реакций

Следующие два лекарственных препарата для премедикации следует вводить незадолго до каждой инъекции окрелизумаба для снижения риска местных и системных инъекционных реакций:

- 20 мг дексаметазона перорально (или эквивалент)
- антигистаминный препарат, перорально (например, дезлоратадин или аналог)

Кроме того, следует также рассмотреть возможность премедикации жаропонижающим препаратом (например, парацетамолом) незадолго до каждого введения.

9959 - 2025

Режим дозирования

Рекомендуемая доза составляет 920 мг каждые 6 месяцев.

Деление первоначальной дозы или последующих доз на отдельные введения не рекомендуется.

Между приемами каждой дозы окрелизумаба следует соблюдать минимальный интервал в 5 месяцев.

Прекращение инъекции или лечения в случае развития инъекционных реакций*Инъекционные реакции, угрожающие жизни*

При появлении признаков инъекционных реакций, угрожающих жизни, следует немедленно прекратить инъекцию и обеспечить надлежащее симптоматическое лечение пациента. Лечение препаратом окрелизумаб у этих пациентов должно быть окончательно прекращено (см. раздел 4.3).

Тяжелые инъекционные реакции

Если у пациента наблюдаются тяжелые инъекционные реакции, следует немедленно прекратить инъекцию и обеспечить надлежащее симптоматическое лечение пациента. Инъекцию следует завершить только после полного разрешения всех симптомов (см. раздел 4.4).

Задержка приема или пропуск дозы

В случае пропуска следующую инъекцию следует провести как можно скорее; не следует ждать следующей запланированной дозы. Между приемами препарата следует соблюдать интервал в 6 месяцев (минимум 5 месяцев).

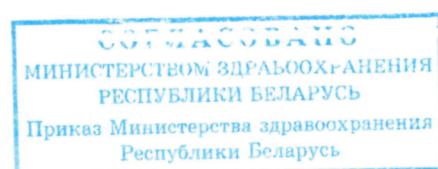
Особые популяции пациентов*Взрослые в возрасте старше 55 лет*

На основании ограниченных данных по внутривенному введению окрелизумаба (см. разделы 5.1 и 5.2) можно сделать вывод о том, что в корректировке дозы у пациентов в возрасте старше 55 лет нет необходимости. Пациенты, включенные в текущие клинические исследования, продолжают получать 600 мг окрелизумаба внутривенно каждые шесть месяцев по достижении возраста старше 55 лет. Применение окрелизумаба для подкожного введения не изучалось у пациентов старше 65 лет.

Нарушение функции почек

Безопасность и эффективность окрелизумаба у пациентов с нарушением функции почек не изучались в клинических исследованиях. Пациенты с легкой почечной недостаточностью были включены в клинические исследования. Опыт применения препарата у пациентов с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью отсутствует. Окрелизумаб является моноклональным антителом и выводится посредством катаболизма (т.е., расщепления на пептиды и аминокислоты), поэтому ожидается, что корректировка дозы для пациентов с

EMA_approved_June 2024



нарушением функции почек не потребуется (см. раздел 5.2).

Нарушение функции печени

Безопасность и эффективность окрелизумаба у пациентов с нарушением функции печени не изучались в клинических исследованиях. Пациенты с нарушением функции печени легкой степени тяжести были включены в клинические исследования. Опыт применения препарата у пациентов с умеренным и тяжелым нарушением функции печени отсутствует. Окрелизумаб является моноклональным антителом и выводится посредством катаболизма, а не метаболизма в печени, поэтому ожидается, что корректировка дозы для пациентов с нарушением функции печени не требуется (см. раздел 5.2).

Пациенты педиатрического профиля

Безопасность и эффективность окрелизумаба у детей и подростков в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Лекарственный препарат Окревус, раствор для инъекций, 920 мг, не предназначен для внутривенного введения и должен всегда вводиться подкожно медицинским работником.

Важно проверять этикетки на продуктах, чтобы убедиться, что пациенту вводится правильная лекарственная форма (внутривенно или подкожно) правильным способом, как предписано.

Пациенты могут начать лечение с использованием окрелизумаба для внутривенного или подкожного введения. Пациенты, в настоящее время получающие окрелизумаб внутривенно, могут продолжить лечение окрелизумабом для внутривенного введения или перейти на Окревус, раствор для инъекций, 920 мг.

Дозу 920 мг следует вводить подкожно, в область живота, в течение примерно 10 минут. Рекомендуется использовать систему для подкожного введения (например, инфузионный набор с иглой-«бабочкой»). Оставшийся в системе для подкожной инфузии остаточный объем раствора не следует вводить пациенту.

Местом для подкожной инъекции является живот, за исключением 5 см вокруг пупка. Инъекции не следует выполнять в участки с покрасневшей или чувствительной кожей, в места с кровоподтеками или уплотнениями, а также в области родимых пятен или рубцов.

Раствор для инъекций Окревус всегда должен вводить медицинский работник. Для начальной дозы рекомендуется наблюдение за пациентом в течение как минимум одного часа после инъекции с доступом к соответствующей медицинской поддержке для управления тяжелыми реакциями, такими как инъекционные реакции. Необходимость мониторинга после инъекции для последующих доз остается на усмотрение лечащего врача (см. раздел 4.4).

Инструкцию по медицинскому применению лекарственного препарата и обращению с ним перед введением см. в разделе 6.6.

EMA_approved_June 2024

4.3 Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Текущая активная инфекция (см. раздел 4.4).
- Пациенты с тяжелым иммунодефицитом (см. раздел 4.4).
- Злокачественные новообразования в активной фазе (см. раздел 4.4).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Прослеживаемость

В целях улучшения прослеживаемости биологических лекарственных препаратов, следует четко записать название и номер серии вводимого препарата.

Инъекционные реакции

Подкожное введение окрелизумаба связано с инъекционными реакциями, которые могут быть связаны с высвобождением цитокинов и/или других химических медиаторов. Врачам следует проинформировать пациентов о том, что инъекционные реакции могут возникать в ходе введения препарата или в течение 24 часов после введения. Симптомы инъекционных реакций чаще всего наблюдаются при первом введении препарата. Инъекционные реакции могут быть местными или системными. Общие симптомы местных инъекционных реакций в месте введения включают в себя покраснение кожи, боль, припухлость и зуд. Общие симптомы системных инъекционных реакций включают в себя головную боль и тошноту (см. раздел 4.8).

Незадолго до введения препарата следует провести премедикацию пациентов для профилактики развития инъекционных реакций (см. раздел 4.2). Необходимо наблюдать за состоянием пациентов в течение не менее одного часа после применения первой дозы лекарственного препарата для выявления любых симптомов тяжелых инъекционных реакций. Во время применения первой дозы лекарственного препарата должны быть доступны соответствующие средства для лечения тяжелых инъекционных реакций, реакций гиперчувствительности и/или анафилактических реакций. При введении последующих доз мониторинг после инъекции проводят по усмотрению лечащего врача. В случае инъекционных реакций может применяться симптоматическое лечение.

При появлении признаков инъекционных реакций, угрожающих жизни, введение препарата следует немедленно прекратить и обеспечить надлежащее симптоматическое лечение пациента. Лечение препаратом окрелизумаб у этих пациентов должно быть окончательно прекращено. Если у пациента наблюдаются тяжелые инъекционные реакции, введение препарата следует немедленно прекратить и обеспечить надлежащее симптоматическое лечение пациента. Введение препарата можно завершить только после разрешения всех симптомов.

Внутривенное введение окрелизумаба может быть связано с системными инфузионными реакциями, которые также могут быть обусловлены высвобождением цитокинов и/или других химических медиаторов. Инфузионные реакции могут проявляться как зуд, сыпь, крапивница, покраснение, раздражение в горле, боль в ротоглотке, одышка, отек глотки или

гортани, приливы жара, пониженное артериальное давление, лихорадка, общая слабость, головная боль, головокружение, тошнота, тахикардия и анафилактическая реакция. Серьезные инфузионные реакции, в некоторых случаях потребовавшие госпитализации, были зафиксированы при внутривенном введении окрелизумаба.

Гиперчувствительность может быть клинически неотличима от инъекционных или инфузионных реакций в том, что касается симптоматики. При подозрении на реакцию гиперчувствительности следует немедленно полностью прекратить инъекцию (см. «Реакции гиперчувствительности» ниже).

Реакции гиперчувствительности

Реакция гиперчувствительности (острая аллергическая реакция на лекарственный препарат) также может наблюдаться. Острые реакции гиперчувствительности 1 типа (опосредованные антителами класса IgE) могут быть клинически неотличимы от симптомов инъекционных или инфузионных реакций.

Реакция гиперчувствительности может развиваться при любом применении лекарственного препарата, но в большинстве случаев не возникает после первого применения. При последующих введениях более серьезные симптомы, чем ранее испытанные, или новые серьезные симптомы должны быть рассмотрены как потенциальная реакция гиперчувствительности. Лечение пациентов с известной IgE-опосредованной гиперчувствительностью к окрелизумабу или любому вспомогательному веществу противопоказано (см. раздел 4.3).

Инфекция

Введение окрелизумаба у пациентов с активной инфекцией необходимо отложить до разрешения симптомов.

Рекомендуется уточнить иммунный статус, поскольку пациенты с тяжелым иммунодефицитом (например, с лимфоцитопенией, нейтропенией, гипогаммаглобулинемией) не должны получать терапию препаратом Окревус (см. разделы 4.3 и 4.8).

Общая доля пациентов, перенесших серьезную инфекцию, была аналогична таковой у пациентов, которым проводилась сравнительная терапия (см. раздел 4.8) в исследованиях с внутривенным введением окрелизумаба. Частота случаев инфекций 4 степени (угрожающие жизни) и 5 степени (смертельные) была низкой во всех группах лечения, но при ППРС частота случаев была повышенной при внутривенном введении окрелизумаба, по сравнению с группой плацебо, в отношении угрожающих жизни инфекций (1,6% vs 0,4%) и смертельных инфекций (0,6% vs 0%). Все угрожающие жизни инфекции разрешились без отмены окрелизумаба.

Пациенты с ППРС и затрудненным глотанием подвержены более высокому риску аспирационной пневмонии. Лечение окрелизумабом может повысить риск развития тяжелой пневмонии у данных пациентов. Врачам следует незамедлительно приступить к лечению пациентов с диагностированной пневмонией.

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)

EMA_approved_June 2024

Вирус Джона Каннингема (ВДК), приводящий к развитию ПМЛ, очень редко наблюдался у пациентов, получавших антитела к CD20, включая окрелизумаб, и был чаще всего связан с факторами риска (популяция пациентов, например, пациенты с лимфопенией, пациенты пожилого возраста, политерапия иммунодепрессантами).

Врачи должны быть бдительными на предмет появления ранних признаков и симптомов ПМЛ, к которым можно отнести любые новые или ухудшение неврологических признаков или симптомов, поскольку они могут быть схожи с симптомами РС.

При подозрении на ПМЛ применение окрелизумаба необходимо прекратить. Должна быть проведена оценка, включающая магнитно-резонансную томографию (МРТ), желательно с контрастом (по сравнению с МРТ до лечения), исследование спинномозговой жидкости (СМЖ) на наличие дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) вируса JCV и повторные неврологические осмотры. При подтверждении ПМЛ лечение должно быть прекращено навсегда.

Реактивация вируса гепатита В

Имеются сообщения о реактивации вируса гепатита В (HBV) у пациентов, получавших антитела к CD20, в некоторых случаях приводящей к фульминантному гепатиту, печеночной недостаточности и смерти.

Перед началом лечения все пациенты должны пройти скрининг на HBV согласно местному стандарту. Пациенты с активным HBV (т.е., с активной инфекцией, подтвержденной положительными результатами анализа на поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg) и обнаружению антител к антигену HB) не должны получать окрелизумаб (см. раздел 4.3). Пациентам с положительным результатом серологического исследования (т.е., с отрицательным результатом исследования на HBsAg и положительным результатом анализа на антитела к антигену гепатита В (HBcAb +); носители HBV (положительный результат анализа на поверхностный антиген, HBsAg+) следует проконсультироваться со специалистами по болезням печени перед началом лечения окрелизумабом и наблюдаться у врача в соответствии с местными стандартами оказания медицинской помощи для предупреждения реактивации вируса гепатита В.

Поздняя нейтропения

О случаях нейтропении с поздним началом сообщалось не менее, чем через 4 недели после последней внутривенной инфузии окрелизумаба (см. раздел 4.8). Хотя некоторые случаи относились к стадии 3 или 4, большинство случаев оценили как заболевание степени 1 или 2. Рекомендуется проводить мониторинг количества нейтрофилов в крови пациентов с признаками или симптомами инфекции.

Злокачественные новообразования

В клинических испытаниях у пациентов, получавших внутривенное введение окрелизумаба, наблюдалось повышенное количество злокачественных новообразований (включая рак молочной железы) по сравнению с контрольными группами. Заболеваемость не выходила за пределы фоновой частоты, ожидаемой в популяции пациентов с РС. Пациенты с диагностированным активным злокачественным новообразованием не должны получать

окрелизумаб (см. раздел 4.3). Следует провести индивидуальную оценку соотношения «польза-риск» у пациентов с известными факторами риска развития злокачественных новообразований, а также у пациентов, которые находятся под наблюдением на предмет рецидива злокачественного новообразования. Пациентам следует проводить стандартный скрининг на предмет рака молочной железы в соответствии с местными рекомендациями.

В рамках контрольного периода клинических исследований при внутривенном введении окрелизумаба частота новых случаев немеланомного рака кожи была низкой, без расхождений между группами лечения. Увеличение частоты новых случаев наблюдалось между 3 и 4 годами лечения по причине развития базальноклеточной карциномы, чего не наблюдалось в последующие годы. Заболеваемость не выходила за пределы фоновой частоты, ожидаемой в популяции пациентов с РС.

Лечение пациентов с тяжелым иммунодефицитом

Пациенты с тяжелым иммунодефицитом не должны получать лечение до улучшения их состояния (см. раздел 4.3).

При других аутоиммунных состояниях применение окрелизумаба параллельно с иммунодепрессантами (например, постоянное применение кортикостероидов, небиологических и биологических болезней-модифицирующих антиревматических препаратов [DMARDS], микофенолата мофетила, циклофосфамида, азатиоприна) приводит к повышению количества случаев серьезных инфекций, включая оппортунистические инфекции. Среди зафиксированных инфекций встречались, среди прочего: атипичная пневмония и *пневмоцистная пневмония*, ветряночная пневмония, туберкулез, гистоплазмоз. В редких случаях некоторые из этих инфекций были смертельными. Предварительный анализ выявил следующие факторы, связанные с риском развития серьезных инфекций: более высокие дозы окрелизумаба, чем рекомендованные при лечении РС; другие сопутствующие заболевания, а также постоянное применение иммунодепрессантов/кортикостероидов.

Не рекомендуется совместно применять какие-либо иммунодепрессанты с окрелизумабом, за исключением кортикостероидов для симптоматического лечения обострений РС. Данные в отношении того, связано ли сопутствующее применение стероидов при симптоматическом лечении обострений с повышенным риском развития инфекций в клинической практике ограничены. В клинических исследованиях внутривенного введения окрелизумаба применение кортикостероидов для лечения обострений не было связано с повышенным риском развития серьезной инфекции.

При инициации терапии окрелизумабом после применения иммунодепрессантов или при инициации терапии иммунодепрессантами после окрелизумаба следует учитывать потенциал наложения фармакодинамических эффектов (см. раздел 5.1). Окрелизумаб следует назначать с осторожностью, принимая во внимание фармакодинамику других болезней-модифицирующих вариантов терапии РС препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС).

Вакцинация

Безопасность иммунизации живыми или ослабленными вакцинами после терапии не исследовалась. Вакцинация ослабленными или живыми вакцинами в ходе лечения или до

восстановления В-клеток не рекомендуется. В рамках клинических исследований медиана времени до восстановления В-клеток составила 72 недели (см. раздел 5.1).

В рандомизированном открытом исследовании, пациенты с РРС, получавшие окрелизумаб внутривенно, выработали гуморальный ответ, хотя и сниженный, на столбнячный анатоксин, 23-валентный пневмококковый полисахарид с ревакцинацией или без нее, неоантиген гемоцианина моллюска улитки и сезонные вакцины против гриппа (см. разделы 4.5 и 5.1).

Рекомендуется проводить вакцинацию пациентов, получавших окрелизумаб, инактивированными вакцинами против сезонного гриппа.

Врачам следует проверять статус иммунизации пациентов, рассматриваемых для лечения окрелизумабом. Пациенты, которым требуется вакцинация, должны завершить иммунизацию, по меньшей мере, за 6 недель до начала терапии окрелизумабом.

Воздействие окрелизумаба во время внутриутробного развития и вакцинация новорожденных и грудных детей живыми или живыми ослабленными вакцинами

По причине потенциально возможного истощения В-клеток у грудных детей, матери которых получали окрелизумаб в ходе беременности, рекомендуется отложить вакцинацию живыми или живыми ослабленными вакцинами до восполнения уровня В-клеток. Поэтому, рекомендуется проводить измерение уровня CD19 положительных В-клеток у новорожденных и грудных детей перед вакцинацией.

Введение всех других вакцин, кроме живых или ослабленных, следует проводить в соответствии с местным графиком иммунизации. Также следует рассмотреть возможность измерения титров индуцированного ответа, чтобы удостовериться в том, что у прошедших вакцинацию лиц выработан защитный иммунный ответ, поскольку эффективность вакцинации может быть снижена.

Безопасность и время проведения вакцинации следует обсудить с лечащим врачом ребенка (см. раздел 4.6).

Натрий

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на дозу. Таким образом, можно сказать, что он практически не содержит натрия.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования взаимодействия не проводились, поскольку какие-либо взаимодействия с ферментами цитохрома P450, другими метаболизирующими ферментами или транспортерами не ожидается.

Вакцинация

Безопасность иммунизации живыми или живыми ослабленными вакцинами после терапии окрелизумабом не изучалась.

EMA_approved_June 2024

Доступны данные о влиянии вакцины на основе столбнячного анатоксина, 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакцины, вакцины на основе неоантигена гемоцианина лимфы улитки и вакцин против сезонного гриппа у пациентов, получавших окрелизумаб внутривенно (см. раздел 4.4 и 5.1).

После лечения с применением окрелизумаба внутривенно на протяжении более 2 лет доля пациентов с положительными титрами антител к *S. pneumoniae*, эпидемическому паротиту, краснухе и ветряной оспе, как правило, была сопоставима с таковой в исходный момент времени.

Иммунодепрессанты

Не рекомендуется использовать какие-либо виды иммуносупрессивной терапии совместно с окрелизумабом, за исключением кортикостероидов для симптоматического лечения обострений (см. раздел 4.4).

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Женщины репродуктивного возраста

Женщинам репродуктивного возраста следует использовать надежные методы контрацепции во время лечения и в течение 12 месяцев после последней введенной дозы окрелизумаба.

Беременность

Количество данных о применении окрелизумаба у женщин в период беременности ограничены. Окрелизумаб представляет собой иммуноглобулин G (антитело класса IgG). Известно, что иммуноглобулины IgG проникают через плацентарный барьер. Для новорожденных и грудных детей, рожденных у матерей, получавших окрелизумаб *in utero*, следует рассмотреть вопрос о необходимости отложить вакцинацию живыми или живыми ослабленными вакцинами. Данные по количеству В-клеток у новорожденных и грудных детей, подвергавшихся воздействию окрелизумаба, не собирались; потенциальная продолжительность истощения В-клеток у новорожденных и грудных детей неизвестна (см. раздел 4.4).

Сообщалось о временном истощении В-клеток периферической крови и лимфоцитопении у грудных детей, матери которых подвергались воздействию других антител к CD20 во время беременности. В ходе исследований на животных также наблюдалось истощение В-клеток *in utero*.

Исследования на животных (эмбриофетальной токсичности) не продемонстрировали тератогенных эффектов. Репродуктивная токсичность наблюдалась в рамках исследований внутриутробного и послеродового развития (см. раздел 5.3).

Окревус не следует применять во время беременности, если только потенциальная польза для матери не перевешивает потенциальный риск для плода.

Грудное вскармливание

EMA_approved_June 2024

Неизвестно, проникает ли окрелизумаб/метаболиты в грудное молоко человека. Имеющиеся фармакодинамические/токсикологические данные, полученные в исследованиях на животных, демонстрируют, что окрелизумаб проникает в грудное молоко (см. раздел 5.3). Риск токсического влияния на новорожденных/грудных детей нельзя исключать. Женщинам следует рекомендовать прекратить грудное вскармливание во время лечения.

Фертильность

Доклинические данные, полученные на основе исследований фертильности самцов и самок яванских макак, подвергшихся воздействию окрелизумаба, не выявили особой опасности для человека.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Окревус не оказывает влияние или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8 Нежелательные эффекты

Краткий обзор профиля безопасности

Наиболее важными и частыми наблюдаемыми нежелательными реакциями были инфузионные реакции (34,3%, 40,1% при РРС и ППРС, соответственно) и инфекции (58,5%, 72,2% при РРС и ППРС, соответственно) (см. раздел 4.4).

Профиль безопасности лекарственного препарата Окревус, раствор для инъекций, соответствовал известному профилю безопасности окрелизумаба для внутривенного введения, представленному ниже, в Таблице 1, за исключением наблюдаемых очень часто нежелательных инъекционных реакций.

Сводная таблица нежелательных реакций

Нежелательные реакции, сообщаемые в ходе клинических исследований внутривенного введения окрелизумаба и полученные посредством самостоятельных сообщений, представлены в Таблице 1 ниже. Представленные нежелательные реакции классифицированы по системно-органным классам (СОК) согласно словарю MedDRA и нижеследующим категориям частоты. Частоту случаев классифицируют следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $<1/10$); нечасто ($\geq 1/1\,000$ до $\leq 1/100$); редко ($\geq 1/10\,000$ до $\leq 1/1\,000$); очень редко ($\leq 1/10\,000$); неизвестно (нельзя установить на основании имеющихся данных). В рамках одного системно-органного класса нежелательные реакции представлены в порядке убывания частоты.

Таблица 1. Нежелательные реакции.

MedDRA Системно-органный класс (СОК)	Очень часто	Часто	Неизвестно
Инфекционные и паразитарные заболевания	Инфекция верхних дыхательных путей, назофарингит, грипп	Синусит, бронхит, герпес ротовой полости, гастроэнтерит, инфекция дыхательных путей, вирусная инфекция, опоясывающий лишай, конъюнктивит, флегмона	
Нарушения со стороны кровеносной и лимфатической системы		Нейтропения	Нейтропения с поздним началом ³
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Кашель, катаральное воспаление	
Лабораторные и инструментальные данные	Пониженный уровень иммуноглобулина М в крови	Пониженный уровень иммуноглобулина G в крови	
Травмы, отравления и осложнения, вызванные проведением исследовательских процедур	Инфузионные реакции ¹ , инъекционная реакция ^{2,3}		

¹ Наблюдалось только в объединенном наборе данных по внутривенному введению окрелизумаба

² Наблюдалось в ходе исследования, выходящего за рамки объединенного набора данных по внутривенному введению окрелизумаба (связано с подкожным введением).

³ Наблюдалось в пострегистрационном периоде.

Описание отдельных нежелательных реакций

Инъекционные реакции

На основании наблюдаемых симптомов инъекционные реакции подразделяют на системные и местные.

В ходе исследования OCARINA II 118 пациентов (ранее не получавших окрелизумаб) получили первую инъекцию препарата. Наиболее часто наблюдаемые системные и местные инъекционные реакции включали в себя: головную боль (2,5%), тошноту (1,7%), покраснение кожи в месте инъекции (29,7%), боль в месте инъекции (14,4%), отек в месте инъекции (8,5%), а также зуд в месте инъекции (6,8%). Инъекционные реакции наблюдались у 48,3% данных пациентов после первой инъекции. Среди 118 пациентов, у 11,0% и 45,8% наблюдалось по крайней мере один случай системной и местной инъекционных реакций соответственно. Среди пациентов с инъекционными реакциями, у большинства (82,5%) инъекционные реакции отмечались в течение 24 часов после завершения инъекции, по сравнению с теми, у кого инъекционные реакции имели место во время инъекции. Все инъекционные реакции были несерьезными, легкой (71,9%) или умеренной (28,1%) степени

EMA_approved_June 2024

тяжести. Средняя продолжительность инъекционных реакций составила 3 дня для системных инъекционных реакций, и 4 дня для местных инъекционных реакций. Все пациенты выздоровели после ИР, 26,3% пациентов потребовалось симптоматическое лечение.

В ходе исследования OCARINA I 125 пациентов получили одну и более подкожных инъекций окрелизумаба 1 200 мг. Из 125 пациентов, получивших первую инъекцию, у 16,0% пациентов была отмечена по крайней мере одна системная инъекционная реакция, у 64,0% пациентов и наблюдалась по крайней мере одна местная инъекционная реакция. Среди 104 пациентов, получивших вторую инъекцию, частота новых случаев системных и местных инъекционных реакций сократилась до 7,7% и 37,5% соответственно. Все инъекционные реакции были несерьезными и все, кроме одной, относились к реакциям легкой или умеренной степени тяжести. Все инъекционные реакции классифицировали как несерьезные и относили к реакциям легкой или умеренной степени тяжести при второй инъекции. Для 21,2% и 17,9% пациентов с инъекционными реакциями потребовалось симптоматическое лечение после первой и второй инъекции, соответственно.

Внутривенное введение окрелизумаба связано с инфузионными реакциями, которые также могут быть результатом высвобождения цитокинов и/или других химических медиаторов. Инфузионные реакции могут проявляться как зуд, сыпь, крапивница, покраснение, раздражение в горле, боль в ротоглотке, одышка, отек глотки или гортани, приливы жара, пониженное артериальное давление, лихорадка, общая слабость, головная боль, головокружение, тошнота, тахикардия и анафилактическая реакция. Серьезные инфузионные реакции, в некоторых случаях требующие госпитализации, были зафиксированы при внутривенном введении окрелизумаба.

Инфекция

В ходе контролируемых исследований в РРС инфекции наблюдались у 58,5% пациентов, получавших окрелизумаб внутривенно в сравнении с 52,5% пациентов, получавших интерферон бета-1а. Серьезные инфекции были зафиксированы у 1,3% пациентов, получавших окрелизумаб внутривенно в сравнении с 2,9% пациентов, получавших интерферон бета-1а. В рамках плацебо-контролируемого исследования в ППРС инфекции были зафиксированы у 72,2% пациентов, получавших окрелизумаб внутривенно в сравнении с 69,9% пациентов, получавших плацебо. Серьезные инфекции были зафиксированы у 6,2% пациентов, получавших окрелизумаб внутривенно в сравнении с 6,7% пациентов, получавших плацебо. Все пациенты перешли на внутривенное введение окрелизумаба в рамках открытой фазы исследований внутривенного введения окрелизумаба в РРС и ППРС. Повышение частоты новых случаев серьезных инфекций наблюдалось при РРС между 2 и 3 годами лечения, но не в последующие годы. Повышение частоты случаев серьезных инфекций у субъектов с ППРС не наблюдалось.

Инфекции дыхательных путей

Доля инфекций дыхательных путей была выше у пациентов, получавших окрелизумаб внутривенно, по сравнению с пациентами в группе интерферон бета-1а или плацебо. В ходе клинических исследований РРС у 39,9% пациентов, получавших окрелизумаб внутривенно и у 33,2% пациентов, получавших интерферон бета-1а имела место инфекция верхних дыхательных путей. У 7,5% пациентов, получавших окрелизумаб внутривенно и у 5,2% пациентов, получавших интерферон бета-1а, отмечалась инфекция нижних

9959 - 2025

дыхательных путей.

В ходе клинических исследований ППРС у 48,8% пациентов, получавших окрелизумаб внутривенно и у 42,7% пациентов, получавших плацебо, имела место инфекция верхних дыхательных путей. У 9,9% пациентов, получавших окрелизумаб внутривенно и у 9,2% пациентов в группе плацебо отмечалась инфекция нижних дыхательных путей.

Инфекции дыхательных путей, наблюдавшиеся у пациентов, получавших окрелизумаб внутривенно, относились преимущественно к инфекциям легкой или умеренной степени тяжести (80-90%).

Герпес

В контролируемых клинических исследованиях РРС о герпетических инфекциях чаще сообщалось у пациентов, получавших окрелизумаб внутривенно, по сравнению с пациентами, получавшими интерферон бета-1а, включая случаи опоясывающего лишая (2,1% и 1,0%, соответственно), герпетической лихорадки (0,7% и 0,1%, соответственно), герпеса ротовой полости (3,0% и 2,2%, соответственно), генитального герпеса (0,1% и 0%, соответственно) и герпесвирусной инфекции (0,1% и 0%, соответственно). Все случаи относились к инфекциям легкой или умеренной степени тяжести, за исключением одного явления 3 степени. Все пациенты выздоровели после лечения стандартными терапевтическими методами.

В ходе плацебо-контролируемого клинического исследования ППРС более высокая доля пациентов с герпесом ротовой полости наблюдалась в группе лечения с введением окрелизумаба внутривенно в сравнении с плацебо. (2,7% и 0,8%, соответственно).

Отклонения лабораторных показателей от нормы

Иммуноглобулины

Лечение окрелизумабом приводило к снижению общего уровня иммуноглобулинов в контролируемых исследованиях внутривенного введения окрелизумаба, преимущественно за счет снижения уровней антител класса IgM. Данные клинических исследований показали связь между снижением уровня IgG (и в меньшей степени IgM или IgA) и серьезными инфекциями.

Лимфоциты

При РРС снижение уровней лимфоцитов менее нижней границы нормы (НГН) наблюдалось у 20,7% пациентов, получавших окрелизумаб внутривенно, по сравнению с 32,6% пациентов, получавших интерферон бета-1а. При ППРС снижение уровней лимфоцитов менее нижней границы нормы (НГН) наблюдалось у 26,3% пациентов, получавших окрелизумаб внутривенно, по сравнению с 11,7% пациентов, получавших плацебо.

Большинство данных случаев снижения уровней лимфоцитов, зафиксированных среди пациентов, получавших окрелизумаб внутривенно, относились к явлениям 1 степени (менее НГН – 800 клеток/мм³) и 2 степени тяжести (от 500 до 800 клеток/мм³). Приблизительно у 1% пациентов в группе, окрелизумаба внутривенно, была зафиксирована лимфоцитопения 3 степени (от 200 до 500 клеток/мм³). Ни у одного из пациентов не была зафиксирована лимфоцитопения 4 степени (< 200 клеток/мм³).

EMA_approved_June 2024

9959 - 2025

Повышенная частота случаев серьезных инфекций наблюдалась в рамках эпизодов диагностически установленного снижения общего числа лимфоцитов у пациентов, получавших окрелизумаб внутривенно. Количество случаев серьезных инфекций было слишком низким для того, чтобы сделать какие-либо однозначные выводы.

Нейтрофилы

В контролируемом исследовании РРС снижение числа нейтрофилов менее нижней границы нормы (НГН) наблюдалось у 14,7% пациентов, получавших окрелизумаб внутривенно, по сравнению с 40,9% пациентов, получавших интерферон бета-1а. В плацебо контролируемом исследовании ППРС доля пациентов, получавших окрелизумаб внутривенно, у которых наблюдалось снижение уровней нейтрофилов, была выше (12,9%), чем в группе пациентов, получавших плацебо (10,0%). Среди них, у более высокого числа пациентов (4,3%) в группе внутривенного окрелизумаба имела место нейтропения 2 степени и выше, в сравнении с 1,3% в группе плацебо; около 1% пациентов в группе внутривенного окрелизумаба продемонстрировали нейтропению 4 степени, в сравнении с 0% в группе плацебо.

Большинство случаев снижения уровня нейтрофилов были временными (наблюдались однократно у данного пациента, получавшего окрелизумаб) и относились к 1 степени (от менее нижней границы нормы (НГН) до 1 500 клеток/мм³) и 2 степени тяжести (от 1 000 и 1 500 клеток/мм³). В целом, приблизительно у 1% пациентов в группе, получавшей окрелизумаб внутривенно, была зафиксирована нейтропения 3 или 4 степени. Одному пациенту с нейтропенией 3 степени (от 500 до 1 000 клеток/мм³) и одному пациенту с нейтропенией 4 степени (< 500 клеток/мм³) потребовалось специфическое лечение с применением гранулоцитарного колониестимулирующего фактора. После эпизода нейтропении пациенты продолжили получать окрелизумаб. Нейтропения может возникнуть через несколько месяцев после введения окрелизумаба (см. раздел 4.4).

Другие

Один пациент, получивший 2 000 мг окрелизумаба внутривенно, умер от синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) неустановленной этиологии после обследования методом магнитно-резонансной визуализации (МРТ) спустя 12 недель после последней инфузии. Анафилактикоидная реакция на контрастное вещество для МРТ, содержащее гадолиний, могла способствовать развитию ССВР.

Сообщение о предполагаемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения "польза - риск" лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств - членов Евразийского экономического союза.

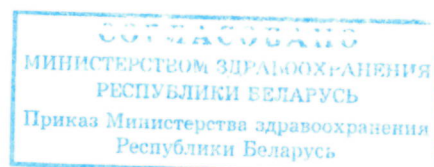
Республика Беларусь

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон: +375 (17) 242-00-29

EMA_approved_June 2024



Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: <https://www.rceth.by>.

4.9 Передозировка

Опыт применения доз, превышающих утвержденные дозы окрелизумаба, в рамках клинических исследований ограничен. Самая высокая испытываемая доза у пациентов с РС на данный момент составляет 2 000 мг в виде двух внутривенных инфузий по 1 000 мг, вводимых с перерывом 2 недели между инфузиями (исследование фаза II по подбору дозы при РС), и 1 200 мг, доза, вводимая в виде подкожной инъекции (исследование по подбору дозы фазы Ib). Нежелательные реакции соответствовали профилю безопасности в основных клинических исследованиях.

Специфического антидота при передозировке не существует; инъекцию необходимо немедленно прекратить и наблюдать пациента на предмет инъекционных реакций (см. раздел 4.4).

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Иммунодепрессанты. Моноклональные антитела. Код ATX: L04AG08.

Механизм действия

Окрелизумаб представляет собой рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело, которое избирательно воздействует на В-клетки, экспрессирующие CD20.

CD20 — это поверхностный клеточный антиген, обнаруженный на предшественниках В-лимфоцитов, зрелых клетках и В-клетках памяти, который не экспрессируется стволовыми лимфоидными клетками и плазматическими клетками.

Точный механизм действия окрелизумаба, позволяющий получать клинические эффекты при РС, полностью не изучен, но предполагается, что он задействует иммуномодулирование через уменьшение количества и снижения активности В-лимфоцитов, экспрессирующих CD20. После связывания с клеточной поверхностью окрелизумаб селективно истощает В-лимфоциты, экспрессирующие CD20, посредством антителозависимого клеточного фагоцитоза (ADCP), антителозависимой клеточной цитотоксичности (ADCC), комплементзависимой цитотоксичности (CDC) и апоптоза. Способность к восстановлению В-лимфоцитов и существующий гуморальный иммунитет сохраняются. Кроме того, врожденный иммунитет и общее количество Т-лимфоцитов не подвергаются изменениям.

Окрелизумаб для подкожного введения содержит рекомбинантную гиалуронидазу человека (rHuPH20), фермент, используемый для усиления дисперсии и всасывания комбинации действующих веществ при подкожном введении.

Фармакодинамические эффекты

EMA_approved_June 2024

9959 - 2025

Лечение окрелизумабом приводит к быстрому, через 14 дней после введения (первая временная точка оценки), истощению CD19+ В-клеток в крови, как ожидаемый фармакологический эффект. Этот эффект сохраняется в течение всего периода лечения внутривенным окрелизумабом. Для подсчета В-клеток используется CD19, поскольку присутствие окрелизумаба мешает распознаванию CD20 при проведении анализа.

В ходе исследований фазы III, в период между каждой внутривенной дозой окрелизумаба до 5% пациентов демонстрировали восстановление В-клеток (выше нижней границы нормы (НГН) или до исходного уровня), как минимум, в один из моментов времени. Масштаб и продолжительность истощения В-клеток соответствовали данным исследований ППРС и РРС.

Самое продолжительное наблюдение после внутривенной инфузии (исследование фазы II WA21493, N=51) показало, что медиана времени до восстановления числа В-клеток (возвращение к исходному уровню/НГН, в зависимости от того, какое событие наступит первым) составила 72 недели (диапазон: от 27 до 175 недель). 90% всех пациентов демонстрировали восполнение уровней В-клеток до НГН или исходного уровня в течение приблизительно двух с половиной лет после последней инфузии.

Клиническая эффективность и безопасность

Состав для подкожного введения

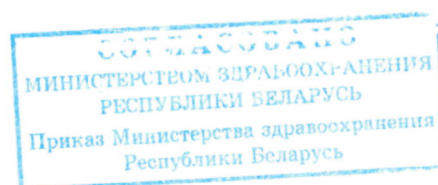
Исследование OCARINA II

Исследование CN42097 (OCARINA II) - многоцентровое рандомизированное открытое исследование в параллельных группах, и проводилось с целью оценки фармакокинетики, фармакодинамики, безопасности, иммуногенности, радиологических и клинических эффектов подкожного введения окрелизумаба в сравнении с внутривенным введением окрелизумаба у пациентов с РРС или ППРС. Исследование OCARINA II было проведено для демонстрации эффективности лечения окрелизумабом подкожно в сравнении с окрелизумабом внутривенно на основе первичной фармакокинетической конечной точки площади под кривой «концентрация-время» (AUC) до 12-й недели после инъекции/инфузии (AUC_{w1-12}).

Всего 236 пациентов с РРС и ППРС (213 пациентов с РРС, 23 пациента с ППРС) рандомизировали в соотношении 1:1 в группы подкожного и внутривенного введения. В ходе контрольного периода (День 0 – Неделя 24) пациенты получали либо единовременную подкожную инъекцию 920 мг в день 1 исследования, либо две внутривенные инфузии по 300 мг в дни 1 и 14. После контрольного периода у всех пациентов была возможность получать 920 мг окрелизумаба, подкожные инъекции в недели 24 и 48 (дозы 2 и 3, соответственно). Пациенты исключались из исследования, если они получали лечение антителами к CD20, включая окрелизумаб, в течение 24 месяцев до начала исследования.

Пациенты, включенные в исследование, были в возрасте 18-65 лет с показателем по шкале EDSS от 0 до 6,5 при скрининге. Демографические данные были сопоставимы, и исходные характеристики были надлежащим образом сбалансированы между двумя группами лечения. Средний возраст составил 39,9 лет в группе подкожного введения, и 40,0 лет в группе внутривенного введения. Доля пациентов мужского пола в группе подкожного введения составила 34,7% и 40,7% в группе внутривенного введения. Длительность

EMA_approved_June 2024



заболевания/Медиана времени с момента постановки диагноза РС составила 5,70/3,10 года в группе подкожного введения, и 4,78/2,35 года в группе внутривенного введения.

Эффективность окрелизумаба при подкожном введении дозы 920 мг, в сравнении с 600 мг окрелизумаба внутривенно, была продемонстрирована на основании первичной конечной точки ФК, AUC до недели 12 (AUC_{w1-12}) после инъекции (см. раздел 5.2).

Окрелвус для внутривенного введения

Рецидивирующие формы рассеянного склероза (PPC)

Эффективность и безопасность окрелизумаба оценивались в двух рандомизированных, двойных слепых, с препаратом сравнения клинических исследованиях (WA21092 и WA21093) с идентичным дизайном у пациентов с рецидивирующими формами РС (в соответствии с критериями Макдональда 2010 г.) и доказательствами активности заболевания (определяемыми клиническими или визуальными признаками) в течение предыдущих двух лет. Дизайн исследования и исходные характеристики исследуемой популяции обобщены в Таблице 2.

Демографические и исходные характеристики были надлежащим образом сбалансированы между двумя группами лечения. Пациенты, принимавшие окрелизумаб (группа А), получали 600 мг каждые 6 месяцев (первая доза разделена на 2 приема по 300 мг в виде внутривенной инфузии, с перерывом 2 недели между инфузиями, и последующие дозы вводились в виде однократной внутривенной инфузии 600 мг). Пациенты в группе В получали 44 мкг интерферона бета-1а в виде подкожной инъекции 3 раза в неделю.

9959 - 2025

Таблица 2 Дизайн исследования, демографические и исходные характеристики

	Исследование 1		Исследование 2	
Название исследования	WA21092 (OPERA I) (n=821)		WA21093 (OPERA II) (n=835)	
Дизайн исследования				
Исследуемая популяция	Пациенты с рецидивирующими формами РС			
Анамнез заболевания при скрининге	Не менее двух рецидивов за два предшествующих года, либо один рецидив в течение предшествующего года; показатель по шкале EDSS* – от 0 до 5,5 включительно			
Продолжительность исследования	2 года			
Группы лечения	Группа А: Окрелизумаб, 600 мг Группа В: интерферон бета-1а, 44 мкг подкожно (IFN)			
Исходные характеристики	Окрелизумаб 600 мг (n=410)	IFN 44 мкг (n=411)	Окрелизумаб, 600 мг (n=417)	IFN 44 мкг (n=418)
Средний возраст (лет)	37,1	36,9	37,2	37,4
Возрастной диапазон (лет) при включении в исследование	18 - 56	18 - 55	18 - 55	18 - 55
Распределение по половому признаку (% мужчин/% женщин)	34,1/65,9	33,8/66,2	35,0/65,0	33,0/67,0
Среднее значение/ Медиана заболевания с момента постановки диагноза (лет)	3,82/1,53	3,71/1,57	4,15/2,10	4,13/1,84
Пациенты, ранее не получавшие болезнь-модифицирующую терапию (ПИТРС) (%)**	73,4	71,0	72,7	74,9
Среднее количество рецидивов за прошедший год	1,31	1,33	1,32	1,34
Доля пациентов с очагами T1, контрастируемыми гадолинием (%)	42,5	38,1	39,0	41,4
Средний показатель по шкале EDSS*	2,82	2,71	2,73	2,79

* Расширенная шкала оценки степени инвалидизации

** Пациенты, не получавшие болезнь-модифицирующей терапии (ПИТРС) в течение 2 лет, предшествовавших рандомизации.

Ключевые клинические результаты по эффективности и результаты по эффективности в рамках МРТ-обследования представлены в Таблице 3 и на рисунке 1.

Результаты этих исследований показали, что применение окрелизумаба значительно подавляет рецидивы, субклиническую активность болезни по результатам МРТ-обследования, а также прогрессирование болезни, по сравнению с интерфероном бета-1а в дозе 44 мкг подкожно.

Таблица 3 Ключевые клинические конечные точки и конечные точки MPT-обследования в рамках исследований WA21092 и WA21093 (PPC)

Конечные точки	Исследование 1: WA21092 (OPERA I)		Исследование 2: WA21093 (OPERA II)	
	Окрелизумаб, 600 мг (n=410)	IFN 44 мкг (n=411)	Окрелизумаб, 600 мг (n=417)	IFN 44 мкг (n=418)
Клинические конечные точки				
Частота обострений в годовом исчислении (ARR) (первичная конечная точка) ⁸ Относительное снижение	0,156	0,292	0,155	0,290
	46% (p<0,0001)		47% (p<0,0001)	
Доля пациентов с подтвержденным прогрессированием инвалидизации на протяжении 12 недель ³ Снижение риска (совокупный анализ ¹) Снижение риска (отдельные исследования ²)	9,8% для окрелизумаба в сравнении с 15,2% для IFN 40% (p=0,0006) ⁷			
	43% (p=0,0139) ⁷		37% (p=0,0169) ⁷	
Доля пациентов с подтвержденным прогрессированием инвалидизации (ППИ) на протяжении 24 недель ³ Снижение риска (совокупный анализ ¹) Снижение риска (отдельные исследования ²)	7,6% для окрелизумаба в сравнении с 12,0% для IFN 40% (p=0,0025) ⁷			
	43% (p=0,0278) ⁷		37% (p=0,0370) ⁷	
Доля пациентов с подтвержденным улучшением инвалидизации на протяжении не менее 12 недель ⁴ Относительное улучшение (совокупный анализ ¹) Относительное улучшение (отдельные исследования ²)	20,7% для окрелизумаба в сравнении с 15,6% для IFN			
	33% (p=0,0194)			
	61% (p=0,0106)		14% (p=0,4019)	
Доля пациентов без рецидивов в течение 96 недель ² Доля пациентов без признаков активности болезни (NEDA) ⁵ Относительное улучшение ²	80,4%	66,7%	78,9%	64,3%
	(p<0,0001)		(p<0,0001)	
	48%		29%	48%
	64% (p<0,0001)		89% (p<0,0001)	
Конечные точки MPT				
Среднее число очагов T1, контрастируемых гадолинием, согласно MPT-обследованию Относительное снижение	0,016	0,286	0,021	0,416
	94% (p<0,0001)		95% (p<0,0001)	
Среднее число новых и/или увеличивающихся гиперинтенсивных очагов T2 согласно MPT- обследованию Относительное снижение	0,323	1 413	0,325	1 904
	77% (p<0,0001)		83% (p<0,0001)	
Изменение процентного содержания общего объема головного мозга с 24 по 96 неделю Относительное снижение потери объема мозга	-0,572	-0,741	-0,638	-0,750
	22,8% (p=0,0042) ⁶		14,9% (p=0,0900)	

¹ Проспективно объединены данные, полученные в рамках исследований 1 и 2

² Неподтверждающий анализ р-значения; не является частью предустановленной иерархии исследования

³ ППИ определяют как повышение на $\geq 1,0$ балл от исходного показателя расширенной шкалы оценки степени инвалидизации (EDSS) у пациентов с показателем 5,5 баллов и менее в исходный момент времени, либо на $\geq 0,5$ балла при исходном показателе $> 5,5$ баллов, оценка Каплана-Мейера на 96 неделе

⁴ Определяют как снижение на $\geq 1,0$ балл от исходного показателя по шкале EDSS у пациентов с показателем по шкале EDSS в исходный момент времени ≥ 2 и $\leq 5,5$, либо на $\geq 0,5$ балла, если показатель

на исходном уровне составил $> 5,5$ баллов. Пациенты с показателем < 2 баллов на исходном уровне не были включены в анализ.

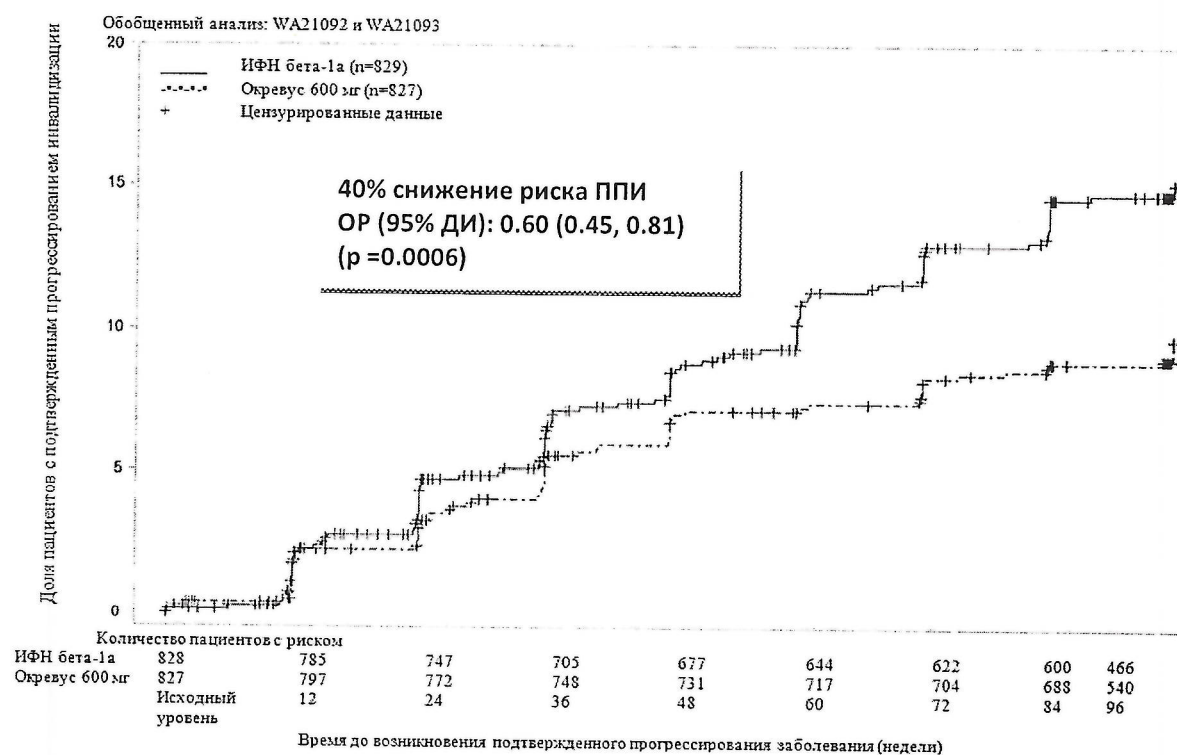
⁵ NEDA определяют как отсутствие установленных протоколом рецидивов, 12-недельное ППИ и любую активность при МРТ-обследовании (очаги T1, контрастируемые гадолинием, либо новые или увеличивающиеся очаги T2) в течение 96 недель лечения. Эксплоративный результат на основании данных полной популяции начавших лечение пациентов.

⁶ Не подтверждающее р-значение; процедура многоуровневого тестирования завершена до достижения конечной точки.

⁷ Лог-ранговый критерий

⁸ Подтвержденные рецидивы (сопровождающиеся клинически значимыми изменениями показателей по шкале EDSS).

Рисунок 1: График Каплана-Мейера времени до возникновения подтвержденного прогрессирования инвалидизации, сохраняющегося не менее 12 недель, с первоначальным событием неврологического ухудшения, возникающим в период двойной слепой стадии исследования (объединенный анализ популяции начавших лечение пациентов в рамках исследований WA21092 и WA21093)*



* Заранее определенный объединенный анализ данных исследований WA21092 и WA21093.

Результаты объединенного анализа времени до ППИ 12 недель (40% снижение риска в группе окрелизумаба, по сравнению с группой интерферона бета-1а, $p=0,0006$), в высокой степени соответствовали результатам, сохранявшимся на протяжении не менее 24 недель (40% снижение риска в группе окрелизумаба, по сравнению с группой интерферона бета-1а, $p=0,0025$).

В исследования были включены пациенты с активной болезнью. Сюда вошли как пациенты,

9959 - 2025

ранее не получавшие лечения, так и пациенты, ранее проходившие терапию, но достигнувшие ненадлежащего ответа на лечение согласно клиническим данным и результатам визуализации. Анализ пациентов в популяциях с различными исходными уровнями активности болезни, включая активные и высокоактивные болезни, показал, что эффективность окрелизумаба в отношении частоты обострений и ППИ 12 недель в общей популяции была сопоставима.

Первично-прогрессирующий рассеянный склероз (ППРС)

Эффективность и безопасность окрелизумаба оценивали в рамках рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования у пациентов с первично-прогрессирующим РС (исследование WA25046) на ранней стадии заболевания согласно основным критериям включения, т.е.: возраст от 18 до 55 лет включительно; оценка по шкале EDSS – от 3,0 до 6,5 баллов при скрининге; продолжительность болезни с момента появления симптомов РС – менее 10 лет у пациентов с оценкой по шкале EDSS 5,0 баллов и менее при скрининге, и менее 15 лет у пациентов с оценкой > 5,0 баллов по шкале EDSS при скрининге. Что касается активности болезни, признаки, характерные для воспалительной активности, даже при прогрессирующем РС, могут быть связаны с проведением визуализации (т.е., очаги T1, контрастируемые гадолинием, и/или активные [новые или увеличивающиеся] очаги T2). Результаты МРТ следует использовать для подтверждения воспалительной активности у всех пациентов. Пациенты старше 55 лет не изучались. Дизайн исследования и исходные характеристики исследуемой популяции представлены в Таблице 4.

Демографические и исходные характеристики были надлежащим образом сбалансированы между двумя группами лечения. МРТ головного мозга показала признаки визуализации, характерные для воспалительной активности: очаги T1, контрастируемые гадолинием, или очаги T2.

В исследовании фазы III ППРС пациенты получали 600 мг окрелизумаба каждые 6 месяцев в виде двух инфузий по 300 мг, вводимых с перерывом в две недели между инфузиями. Инфузии по 600 мг при РРС и 2 x 300 мг инфузии при ППРС продемонстрировали стабильные профили ФК/ФД. Профили инфузионных реакций также были сопоставимы, независимо от того, вводилась ли доза 600 мг в виде разовой инфузии, или как две инфузии по 300 мг с перерывом в 2 недели между инфузиями (см. разделы 4.8 и 5.2), однако, в силу большего совокупного количества инфузий, при режиме лечения 2 x 300 мг общее число инфузионных реакций было выше. Таким образом, после первой дозы рекомендуется применять окрелизумаб в виде разовой инфузии в дозе 600 мг (см. раздел 4.2) для снижения общего числа инфузий (с параллельным воздействием профилактических доз метилпреднизолона и антигистаминного средства) и сопутствующих инфузионных реакций.

Таблица 4 Дизайн исследования, демографические данные и исходные характеристики исследования WA25046

Название исследования	Исследование WA25046 ORATORIO (n=732)	
Дизайн исследования		
Исследуемая популяция	Пациенты с первично-прогрессирующей формой РС	
Продолжительность исследования	Определяется на основе наступления событий <i>(не менее 120 недель и с 253 явлениями подтвержденного прогрессирования инвалидизации)</i> <i>(Медиана времени последующего наблюдения: окрелизумаб – 3,0 года, плацебо – 2,8 года)</i>	
Анамнез заболевания при скрининге	Возраст 18-55 лет, показатель по шкале EDSS – от 3,0 до 6,5	
Группы лечения	Группа А: окрелизумаб 600 мг Группа В: плацебо, рандомизация 2:1	
Исходные характеристики	Окрелизумаб, 600 мг (n=488)	Плацебо (n=244)
Средний возраст (лет)	44,7	44,4
Возрастной диапазон (лет) при включении в исследование	20 - 56	18 - 56
Распределение по половому признаку (% мужчин/% женщин)	51,4/48,6	49,2/50,8
Средняя продолжительность заболевания с момента постановки диагноза ППРС/Медиана (лет)	2,9/1,6	2,8/1,3
Средний показатель по шкале EDSS	4,7	4,7

Ключевые клинические результаты по эффективности и результаты по эффективности в рамках МРТ-обследования представлены в Таблице 5 и на рисунке 2.

Результаты данного исследования показали, что окрелизумаб значительно замедляет прогрессирование заболевания и снижает ухудшение скорости ходьбы, в сравнении с плацебо.

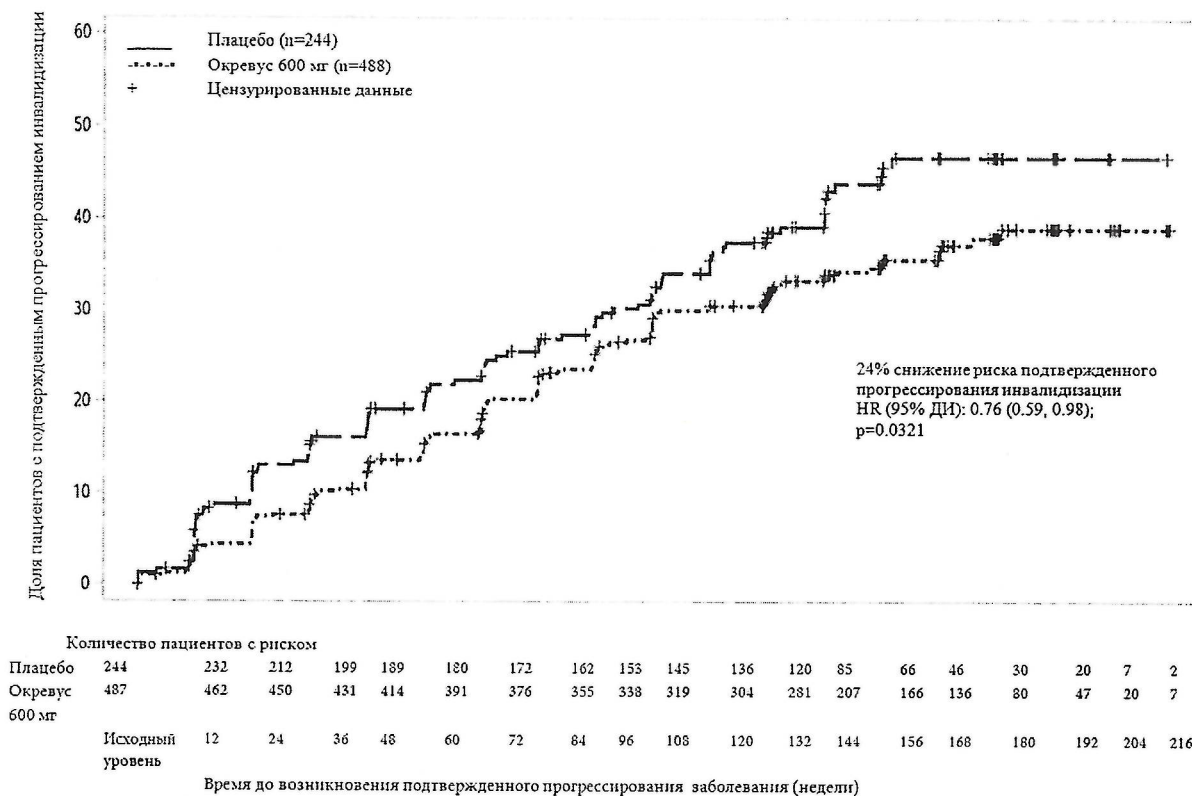
Таблица 5 Ключевые клинические конечные точки и конечные точки МРТ-обследования в рамках исследования WA25046 (ППРС)

Исследование 3		
Конечные точки	WA25046 (Oratorio)	
	Окрелизумаб, 600 мг (n=488)	Плацебо (n=244)
Клинические конечные точки		
Первичная конечная точка эффективности Доля пациентов с подтвержденным прогрессированием инвалидизации на протяжении 12 недель ¹ (первичная конечная точка) Снижение риска	30,2%	34,0%
	24% (p=0,0321)	
Доля пациентов с подтвержденным прогрессированием инвалидизации на протяжении 24 недель ¹ Снижение риска	28,3%	32,7%
	25% (p=0,0365)	
Изменение процента прохождения расстояния 25 футов на время от исходного уровня до недели 120 Относительное сокращение скорости увеличения интервала времени, необходимого для прохождения заданного расстояния	38,9	55,1
	29,4% (p=0,0404)	
Конечные точки МРТ		
Изменение объема (%) гиперинтенсивного очага T2 от исходного уровня до 120 недели	-3,4	7,4
	(p<0,0001)	
Изменение процентного содержания общего объема головного мозга с 24 по 120 неделю Относительное снижение скорости потери объема мозга	-0,902	-1,093
	17,5% (p=0,0206)	

¹ Определяют как повышение на $\geq 1,0$ балл от исходного показателя шкалы EDSS у пациентов с показателем 5,5 баллов и менее в исходный момент времени, либо на $\geq 0,5$ балла при исходном показателе $> 5,5$ баллов, оценка Каплана-Мейера на 120 неделе.

9959 - 2025

Рисунок 2: График Каплана-Мейера времени до возникновения подтвержденного прогрессирования инвалидизации, сохраняющегося не менее 12 недель, с первоначальным событием неврологического ухудшения, возникающим в период двойной слепой стадии исследования (популяция начавших лечение пациентов в рамках исследования WA25046)*



* Все пациенты в рамках данного анализа находились под последующим наблюдением на протяжении не менее 120 недель. Первичный анализ основан на всех зафиксированных явлениях.

Предварительный анализ первичной конечной точки в подгруппах позволяет предположить, что у пациентов более молодого возраста и у тех, кто в исходный момент времени демонстрировал наличие очагов T1, контрастируемых гадолинием, достигается более выраженный терапевтический эффект, по сравнению с пациентами более преклонного возраста и теми, у кого не наблюдались очаги T1, контрастируемые гадолинием (≤ 45 лет: отношение рисков (HR) 0,64 [0,45, 0,92], > 45 лет: HR 0,88 [0,62, 1,26]; с очагами T1, контрастируемыми гадолинием, наблюдавшимися в исходный момент времени: HR 0,65 [0,40-1,06], без очагов T1, контрастируемых гадолинием, в исходный момент времени: HR 0,84 [0,62-1,13]).

Более того, ретроспективные анализы позволяют предположить, что у более молодых пациентов с очагами T1, контрастируемыми гадолинием, наблюдавшимися в исходный момент времени, фиксировался более значимый терапевтический эффект (≤ 45 лет: HR 0,52 [0,27-1,00]; ≤ 46 лет [средний возраст в рамках исследования WA25046]; HR 0,48 [0,25-0,92]; < 51 год: HR 0,53 [0,31-0,89]).

EMA_approved_June 2024

9959 - 2025

Ретроспективные анализы были проведены в рамках расширенного контрольного периода (ЕСР), который включает в себя двойное слепое лечение и около 9 месяцев дополнительного контрольного наблюдения перед переходом к открытому дополнительному исследованию (OLE) или отменой исследуемого лечения. Доля пациентов с подтвержденным прогрессированием инвалидизации (ППИ) на протяжении 24 недель и показателем EDSS $\geq 7,0$ (ППИ 24 недели с EDSS $\geq 7,0$, время до использования кресла-коляски) составила 9,1% в группе плацебо, и 4,8% в группе окрелизумаба на 144 неделе, что позволило достичь снижения риска для показателя времени до использования кресла-коляски на 47% (HR 0,53, [0,31, 0,92]) в рамках ЕСР. Данные результаты следует интерпретировать с осторожностью, поскольку они имеют эксплоративный характер и включают в себя данные, полученные после процедуры расслепления в открытом периоде.

Иммуногенность

Окрелвус для подкожного введения

В исследованиях OCARINA I и OCARINA II ни у одного из пациентов не было зафиксировано антител к лекарственному препарату окрелизумаб (АТТ), возникших после начала лечения. Пациенты в рамках исследования OCARINA II проходили анализ на предмет АТТ в исходный момент времени и каждые 6 месяцев после получения терапии на протяжении исследования. Таким образом, временное появление АТТ может не быть выявлено в период между контрольными моментами времени.

Частота новых случаев появления антител к rHuPH20 (гиалуронидазе), потенциально связанных с проводимым лечением, у пациентов, получавших окрелизумаб подкожно в рамках исследования OCARINA I составила 2,3% (3/132). Ни у одного из пациентов в ходе исследования OCARINA II не было выявлено антител к rHuPH20, возникших после начала лечения.

Окрелвус для внутривенного введения

Пациенты в рамках исследований PC (WA21092, WA21093 и WA25046) проходили анализ на наличие АТТ в разные моменты времени (в исходный момент времени и каждые 6 месяцев после получения терапии на протяжении исследования). Из 1 311 пациентов, получавших окрелизумаб, у 12 (~1%) имел место положительный результат анализа на АТТ, возникшие после начала лечения, 2 из которых также продемонстрировали положительный результат анализа на нейтрализующие антитела. Влияние АТТ, возникших после начала лечения, на безопасность и эффективность не поддается оценке, учитывая низкую частоту новых случаев появления АТТ, связанных с окрелизумабом.

Иммунизация

В рамках рандомизированного открытого исследования у пациентов с РРС (N=102), доля (%) пациентов с положительным ответом на противостолбнячную вакцину к 8 неделе после вакцинации составила 23,9% в группе, получившей окрелизумаб внутривенно, по сравнению с 54,5% в контрольной группе (без использования какой-либо болезнь-модифицирующей терапии, за исключением интерферона бета). Среднее геометрическое значение титров антител к столбнячному анатоксину спустя 8 недель составило 3,74 и 9,81 МЕ/мл,

соответственно. Положительный ответ на ≥ 5 серотипов вакцины 23-PPV к 4 неделе после вакцинации наблюдался у 71,6% пациентов в группе, получившей окрелизумаб внутривенно, и у 100% пациентов в контрольной группе. У пациентов, получавших окрелизумаб внутривенно, бустерная вакцина (13-PCV), введенная через 4 недели после вакцинации 23-PPV, не привела к заметному усилению ответа на 12 серотипов, присутствовавших также в вакцине 23-PPV. Доля (%) пациентов с серопротективными титрами к пяти штаммам гриппа варьировалась в диапазоне 20,0-60,0% и 16,7-43,8% перед вакцинацией и, спустя 4 недели после вакцинации, в диапазоне 55,6-80,0% у пациентов, получавших окрелизумаб внутривенно, и 75,0-97,0% в контрольной группе соответственно. См. разделы 4.4 и 4.5.

Пациенты педиатрического профиля

Европейское агентство лекарственных средств дало отсрочку на обязательное предоставление результатов исследований применения лекарственного препарата Окревус в одной или нескольких подгруппах пациентов детского возраста с рассеянным склерозом. См. раздел 4.2 для информации об использовании у детей.

5.2 Фармакокинетические свойства

Фармакокинетика окрелизумаба в рамках исследований PC была описана с помощью двухкомпонентной модели с зависимым от времени клиренсом и с показателями ФК, характерными для моноклонального антитела класса IgG1.

После подкожного введения 920 мг окрелизумаба прогнозируемое среднее воздействие (AUC на протяжении 24-недельного интервала дозирования) составило 3 730 мкг/мл•сут. Было доказано, что первичная конечная точка ФК в рамках исследования OCARINA II, AUC_{1-12 неделя}, после введения дозы 920 мг окрелизумаба подкожно не уступает таковой в дозе 600 мг окрелизумаба внутривенно. Среднее геометрическое отношение AUC_{1-12 неделя} составило 1,29 (90% ДИ: 1,23–1,35).

Всасывание

Оценочная биодоступность после подкожного введения 920 мг окрелизумаба составила 81%. Среднее значение C_{max} составило 132 мкг/мл и t_{max} было достигнуто спустя приблизительно 4 дня (диапазон: от 2 до 13 дней).

Распределение

Оценка популяционной фармакокинетики центрального объема распределения составила 2,78 л. Периферический объем и межкамерный клиренс, по оценкам, составили 2,68 л и 0,294 л/сут.

Биотрансформация

Метаболизм окрелизумаба напрямую не изучался, поскольку антитела выводятся главным образом путем катаболизма (т.е. расщепления на пептиды и аминокислоты).

Выведение

Постоянный клиренс оценивается как 0,17 л/сут, а первоначальный зависимый от времени клиренс – в 0,0489 л/сут, с понижением в периоде полувыведения 33 недели. Конечный

период полувыведения окрелизумаба составляет 26 дней.

Особые популяции пациентов

Пациенты педиатрического профиля

Исследования фармакокинетики окрелизумаба у детей и подростков младше 18 лет не проводились.

Пожилые пациенты

Официальных исследований ФК окрелизумаба у пациентов в возрасте ≥ 55 лет не проводилось по причине ограниченного клинического опыта (см. раздел 4.2).

Нарушение функции почек

Официальных исследований фармакокинетики препарата не проводилось. Пациенты с нарушением функции почек легкой степени тяжести были включены в клинические исследования. У данных пациентов каких-либо изменений фармакокинетики окрелизумаба не наблюдалось. Информация о ФК препарата у пациентов с умеренным и тяжелым нарушением функции почек отсутствует.

Нарушение функции печени

Официальных исследований фармакокинетики препарата не проводилось. Пациенты с нарушением функции печени легкой степени тяжести были включены в клинические исследования. У данных пациентов каких-либо изменений фармакокинетики препарата не наблюдалось. Информация о ФК препарата у пациентов с умеренным и тяжелым нарушением функции печени отсутствует.

5.3 Доклинические данные по безопасности

Доклинические данные, полученные в рамках традиционных исследований фармакологической безопасности, токсичности многократных доз и внутриутробного развития, какие-либо особые риски для человека не выявили. Исследования онкогенности или мутагенности лекарственного препарата окрелизумаб не проводились.

В двух исследованиях внутриутробного и постнатального развития у яванских макаков введение окрелизумаба внутривенно с 20 дня беременности и не менее, чем до родов, было связано с развитием гломерулопатии, образованием лимфоидных фолликулов в костном мозге, лимфоплазмочитарной инфильтрацией в почках, а также со снижением массы яичек у приплода. Дозы, вводимые беременным и кормящим самкам, в рамках данных исследований привели к максимальным средним концентрациям в сыворотке крови (C_{max}), которые в 4,5-21 раз превысили концентрации, ожидаемые в клинических условиях.

Было зарегистрировано пять случаев агонального состояния новорожденного приплода: один был связан со слабостью ввиду преждевременных родов с сопутствующей оппортунистической бактериальной инфекцией, второй — с инфекционным менингоэнцефалитом с вовлечением мозжечка приплода от самки с активной бактериальной

инфекцией (маститом). В трех случаях имели место признаки желтухи и поражения печени с подозрением на вирусную этиологию патологических процессов, возможно, на полиомавирус. На течение этих пяти подтвержденных или вероятных инфекций потенциально могло повлиять истощение В-клеток. Было обнаружено, что у новорожденного приплода самок, получавших окрелизумаб, наблюдается истощение В-клеток в течение постнатальной фазы. Определяемые уровни окрелизумаба были отмечены в молоке (приблизительно 0,2% от минимальной концентрации в сыворотке крови в равновесном состоянии) в период лактации.

Гиалуронидаза

Доклинические данные о рекомбинантной гиалуронидазе человека, полученные по результатам стандартных исследований токсичности многократных доз, включая конечные точки фармакологической безопасности, не демонстрируют наличие особой опасности.

Гиалуронидаза (rHuPH20) присутствует в большинстве тканей организма человека. Подкожное введение окрелизумаба с гиалуронидазой хорошо переносилось крысами и карликовыми свиньями в исследованиях местнораздражающего действия.

В исследованиях репродуктивной токсичности с применением rHuPH20 обнаружены признаки эмбриофетальной токсичности у мышей, в дозировке, в более чем 1100 раз превышающей терапевтическую дозу, однако без доказательств тератогенности.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Рекомбинантная гиалуронидаза человека (rHuPH20)

Натрия ацетата тригидрат (Е 262)

Уксусная кислота ледяная

α,α-трегалоза дигидрат

Полисорбат 20 (Е 432)

L-метионин

Вода для инъекций

6.2 Несовместимость

Учитывая отсутствие исследований совместимости, данный лекарственный препарат нельзя смешивать с другими лекарственными препаратами.

6.3 Срок годности

Запечатанный флакон

2 года

Подготовка шприца

- Химическая и физическая стабильность после вскрытия упаковки была продемонстрирована на протяжении 30 дней при температуре от 2 до 8°C, а также в течение 8 часов без защиты от света при температуре ≤ 30°C.

EMA_approved_June 2024

- С микробиологической точки зрения, препарат следует использовать немедленно после его переноса из флакона в шприц. Если раствор не был введен сразу, ответственность за продолжительность и условия его хранения несет пользователь. Как правило, продолжительность хранения не превышает 24 часа при температуре 2-8°C, за исключением случаев, когда приготовление раствора производилось в контролируемых и валидированных асептических условиях.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре 2 – 8 °C в картонной пачке для защиты от света. Не замораживать. Не встряхивать.

При необходимости, запечатанный флакон можно хранить вне холодильника при температуре $\leq 25^{\circ}\text{C}$ не более 12 часов.

Допускается извлечение флаконов из холодильника и их помещение обратно в холодильную камеру при условии, что общее время хранения невскрытых флаконов вне холодильника не превышает 12 часов при температуре $\leq 25^{\circ}\text{C}$.

Условия хранения после подготовки шприца см. в разделе 6.3.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

Флакон бесцветного стекла (гидролитический класс 1 ЕФ) по 920 мг, укупоренный пробкой из бутылкаучука, ламинированного фторполимером, обжатым алюминиевым колпачком и закрытый пластмассовой крышкой.

Один флакон с препаратом вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

С целью контроля первого вскрытия на упаковку наносится защитная голографическая наклейка.

6.6 Меры предосторожности при утилизации и иных видах обращения

Перед введением следует визуально проверить лекарственный препарат на предмет механических включений и изменения цвета.

Лекарственный препарат предназначен для однократного использования и должен быть подготовлен медицинским работником с соблюдением правил асептики.

Каких-либо признаков несовместимости настоящего лекарственного препарата с полипропиленом (ПП), поликарбонатом (ПК), полиэтиленом (ПЭ), поливинилхлоридом (ПВХ), полиуретаном (ПУР) и нержавеющей сталью обнаружено не было.

Подготовка шприца

- Перед использованием флакон следует убрать из холодильника и дать раствору согреться до комнатной температуры.
- Содержимое флакона с лекарственным препаратом Окревус, раствор для инъекций,

полностью набирают в шприц через иглу-переходник (рекомендуется использовать иглу 21G).

- Иглу-переходник снимают и присоединяют инфузионный набор для подкожного введения (например, набор с иглой-«бабочкой»), который включает в себя иглу 24-26G для инъекций. Для введения препарата используют инфузионный набор для подкожного введения с остаточным объемом удерживания, НЕ превышающим 0,8 мл.
- Заполняют инфузионную систему для подкожного введения раствором для инъекций, чтобы удалить воздух из инфузионной системы, и останавливают поток до того, как жидкость достигнет иглы.
- Проверяют, чтобы в шприце было ровно 23 мл раствора после подготовки и удаления избыточного объема жидкости из шприца.
- Препарат вводят немедленно во избежание засорения иглы. Не допускать хранения подготовленного шприца, который был присоединен к уже подготовленному инфузионному набору для подкожного введения.

Если доза препарата не была введена сразу, см. раздел «Хранение шприца» ниже.

Хранение шприца

- Если дозу препарата не вводят сразу, используя правила асептики, извлекают все содержимое лекарственного препарата Окревус, раствор для инъекций, из флакона с помощью шприца для получения целевого объема дозы (23 мл) и объема первичного заполнения инфузионного набора для подкожного введения. Иглу-переходник заменяют на колпачок шприца. Не присоединять инфузионный набор для подкожного введения при необходимости в хранении шприца.
- Если шприц хранился в холодильнике, перед введением ему дают согреться до комнатной температуры.

Утилизация

Неиспользованный лекарственный препарат и отходы следует утилизировать в соответствии с требованиями местного законодательства.

6.7. Условия отпуска

По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

F. Hoffmann-La Roche Ltd., Grenzacherstrasse 124, CH-4058, Basel, Швейцария

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд, Грензахерштрассе, 124, CH-4058 Базель, Швейцария

7.1. ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

В случае поставок и реализации на территории Республики Беларусь претензии потребителей направлять в адрес

ИООО «Рош Продактс Лимитед»:

220030, г. Минск, ул. Свердлова 2, 1-й этаж, помещение 20

Тел. +375 740 740 9 741; факс +375 740 740 9 742.

E-mail: belarus.safety@roche.com

EMA_approved_June 2024

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА